

結核化学療法の基礎的研究

第 6 6 報

イソニコチン酸ヒドラジッド療法に及ぼす
オルトアミノフェノールアゾツベルクリンの影響

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任： 柿下正道教授）

板 沢 伝

（受付： 昭和32年5月10日）

緒 言

Streptomycin(SM), p-aminosalicylic acid (PAS), isonicotinic acid hydrazide(INAH)等の化学療法剤と old tuberculin (OT)の併用療法が実験的結核症に有効であることは既に諸家¹⁻³⁾により報告されているが、私はマウス結

核症に INAH と o-aminophenol azo-tuberculin “Human”(OA-Azo-T)との併用療法を行い、OA-Azo-T が INAH の治療効果に如何なる影響を及ぼすかを検討したのでここに報告する。

実 験 方 法

体重18~22gmの健康マウス24匹に人型結核菌H₂株（ソートン培地の18日培養）の生理的食塩水浮游液(0.5 mg/ml) 0.2ml (生菌数 3.7×10⁵)を尾静脈内に感染し、第1表の如く INAH 治療群 (INAH 単独及び INAH +OA-Azo-T 処置) と INAH 非治療群 (OA-Azo-T 処置及び無処置) に分け、INAH は感染後2週目より3週間毎日 0.2mg 宛、OA-Azo-T は同期間中に週2回 0.0001r~0.25r 宛をそれぞれ背部皮下に注射して全例感染後6週目に撲殺剖検した。

各動物に就て各週毎体重を測定し、剖検時には脾、肺、肝及び各淋巴腺の病変を検索し、之等の一部をとり1%小川培地にて臓器内の菌定量培養を行つた。

第 1 表

群別	動物数	処 置 別
I N A H 治 療	A	3 INAH 0.2mg+OA-Azo-T 0.25r
	B	3 INAH 0.2mg+OA-Azo-T 0.005r
	C	3 INAH 0.2mg+OA-Azo-T 0.0001r
	K ₁	3 INAH 0.2mg
I N A H 非 治 療	K ₂	3 OA-Azo-T 0.25r
	K ₃	3 OA-Azo-T 0.005r
	K ₄	3 OA-Azo-T 0.0001r
	K ₅	3 無 処 置

実 験 成 績

1) 体重の消長 (第1図参照)
体重は少々個体差があつたが、一般に感染後1週間は減少が著しく、感染後2週目(治療開

始時期)より INAH 治療群は漸次増加し治療終了後剖検迄の1週間は更に増加が著しかつたが、非治療群は引続き体重の減少を示したもの

が多かつた。

併し兩群それぞれの処置群の間には体重の消長に大差を認めなかつた。

2) 剖検時肉眼的所見(第2図, 第2表参照)

イ) 淋巴腺所見

一般に殆んど病変を認めなかつた。

ロ) 脾, 肺, 肝の所見

i) INAH 治療群 : 一般に各処置群共に各臓器の病変は軽微で肺又は肝にからうじて結核結節を認める程度であつた。

ii) INAH 非治療群 : 肺に少数又は稍々多数の結核結節を脾, 肝にからうじて認める程度又は少数の結核結節を見た。

以上各処置群の病変度の比較を容易にするため脾, 肺, 肝の病変度を点数で示し, 各処置群の合計点数を該群の病変度とすると第2表の如くである。

この表からわかる如く INAH 治療群は非治療群に比して明らかに病変軽く, 又兩群の夫々の

第 2 表

群 別		各動物の病変度			計
I N A H 治 療	A	1	1	0	2
	B	1	1	0	2
	C	0	2	1	3
	K ₁	0	1	1	2
I N A H 非 治 療	K ₂	2	5	3	10
	K ₃	4	2	2	8
	K ₄	5	3	0	8
	K ₅	1	4	5	10

註 : 各数字は脾, 肺, 肝の病変度を下記の如く採点しその合計を以つて示したもの

- 0 病変ない
- 1 からうじて結節を認める
- 2 結節少数
- 3 結節稍々多数

各処置群間では何れも大差を認めなかつた。

臓器内の結核菌定量培養成績 (第3表参照)

INAH 治療群は非治療群に比し遙かに生菌数少なく OA-Azo-T 投与の有無にかかわらず明らかに INAH の効果を認めたが, 兩群それぞれ

の各処置群の間には生菌数に大差を認めず, 且つ菌定量培養成績は剖検時肉眼的所見と概ね平行した。

考 按

足立¹⁾, 岩崎²⁾並びに Ballon³⁾等は実験的結核症に SM, PAS 又は INAH 等の化学療法剤と OT (動物は海猿, 1回使用量は普通人体皮膚反応使用量の 50~1,000 倍量, 1週2~3回宛7~17週間使用) の併用療法が各化学療法剤の単独療法よりも効果があることを報告し, その理由として OT により病変部の充血や滲出性変化等の 特異的病巣反応が惹起される点をあげ, その結果薬剤の病巣部への滲透が容易となり, その治療効果が増強するためであると指摘している。

然るに INAH と OA-Azo-T を併用して INAH 単独治療の場合と比較検討した私の今回の実験

では兩者間に大差を認めず, 従つて OA-Azo-T は INAH 治療効果に特に影響を及ぼさなかつたことになるが之は 1) OA-Azo-T は OT に比し毒性弱く, 皮膚反応惹起力に於て後者の普通使用量 (1/2,000, 0.1ml) と等力価量 (0.05 γ /0.1ml) の 10~20 倍量でも病巣反応を惹起し難いという当研究所の報告⁴⁻⁸⁾があり, 従つて今回の OA-Azo-T の使用量 (0.0001~0.25 γ) が少なかつたこと及び 2) 私の実験に於て INAH 非治療群の各処置群の間に臓器の病変及び臓器内生菌数に大差を認めなかつたこと, 等を考慮すれば今回の使用量の範囲では OA-Azo-T は先人の如く結核病巣に対し特に刺戟的に作用せ

ず、従つて INAH の治療効果を増強するに至ら

なかつたものとする次第である。

結 論

マウスの実験的結核症に INAH (0.2mg 毎日 3 週間) と種々の量 (0.0001~0.25 γ , 2 回/週, 3 週間) のアゾツベルクリンとの併用療法を行

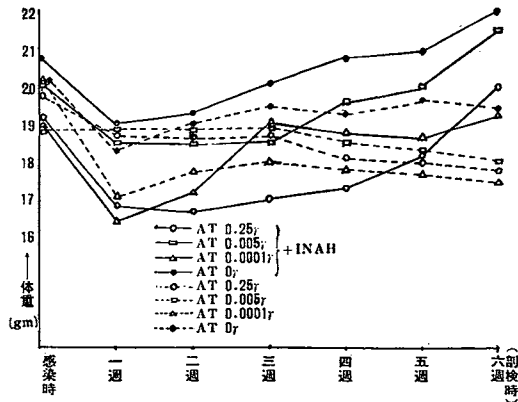
い比較検討した結果, INAH 療法に及ぼすアゾツベルクリンの影響は特に認められなかつた。

文 献

- 1) 足立 奮: 結核の臨床, 2 (3), 269, 1954.
- 2) 岩崎龍郎: 日本臨床結核, 12 (6), 413, 1953.
- 3) Ballon, H. C., Guernon, A., Simon, H. A.: J. Thoracic Surg., 23, 176, 1952.
- 4) Ito, R., and Koshimura, S.: Jap. Med. J., 2 (4), 185, 1949.
- 5) Okamoto, H., Kakishita, M., Ito,

- R., Saito, T. and Koshimura S.: Jap. J. Tuberc., 2 (3), 288~306, 1954.
- 6) 藏 尚之, 秋山舜一, 他: 金大結研年報, 10 (上), 1, 1951.
- 7) 由利健三: 金大結研年報, 8 (上), 85, 1949.
- 8) 山田良行, 山下文雄, 佐々木芳二: 金大結研年報, 11 (下), 127, 1953.

第 1 図 平均体重の消長



第 2 図 剖検時肉眼的所見

OA-Azo-T 群別	OA-Azo-T 0.25 γ			OA-Azo-T 0.005 γ			OA-Azo-T 0.0001 γ			OA-Azo-T 非投与		
	A 群			B 群			C 群			K ₁ 群		
INAH 治療	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
INAH 非治療	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

備考



内臓病変

- 変化のないもの
- 軽度の変化あるも結核結節とは認めたくないもの
- からうじて結節を認めるもの
- 結節少数
- 結節稍々多数

第 3 表 臓器内結核菌定量培養成績

群別 OA-Azo-T 投与量別	臓器別	INAH 治療			INAH 非治療		
		脾	肺	肝	脾	肺	肝
0.25r	No. 1	45	2	3	No. 13	210	15
	No. 2	25	1	1	No. 14	430	26
	No. 3	32	0	3	No. 15	167	21
		34	1	2.3	269	20	20.6
0.005r	No. 4	18	3	5	No. 16	204	32
	No. 5	27	1	7	No. 17	140	62
	No. 6	20	1	4	No. 18	103	55
		20.6	1.6	5.3	149	34.3	49.6
0.0001r	No. 7	10	0	7	No. 19	281	30
	No. 8	32	2	15	No. 20	110	21
	No. 9	28	1	6	No. 21	125	24
		23.3	1	9.3	172	112	25
非投与	No. 10	6	1	5	No. 22	112	40
	No. 11	15	6	8	No. 23	123	21
	No. 12	11	1	12	No. 24	140	29
		10.6	2.6	8.3	125	36	30

註： 1) 各数値は100倍臓器乳剤 0.1ml 中の生菌数にして培地 5 本の集落平均値
2) No. ……動物番号
太字……各群三匹の平均集落数